

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ И МЕТАБОЛИТЫ КАТЕХОЛАМИНОВ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ И АДАПТАЦИЯ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

ШЕРЕШИК Т.С., ШЕЙБАК Л.Н., ДОРОШЕНКО Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Целью исследования явилось изучение показателей катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей при некоторых особенностях родоразрешения и оценка вероятности развития некоторых патологических состояний в раннем неонатальном периоде.

Показано, что в сыворотке пуповинной крови доношенных новорождённых детей содержание метаболитов дофамина снижается при родоразрешении путём операции кесарева сечения, амниотомии, родостимуляции окситоцином и родовозбуждении простином. При этом при амниотомии и родовозбуждении простином несколько повышено содержание предшественника дофамина, уровень которого может отражать синтез медиатора. Приведён анализ показателей катехоламинов при некоторых особенностях течения периода ранней неонатальной адаптации. Повышение уровня предшественника дофамина в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей может быть ассоциировано с развитием желтушного, геморрагического и синдрома фетального инфицирования. Данные особенности метаболизма дофамина у доношенных новорожденных детей следует учитывать при проведении лечебных мероприятий в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорождённые, доношенные, пуповинная кровь, катехоламины.

Abstract. The aim of the study was to investigate the indices of catecholamines exchange in umbilical cord blood serum of full-term neonates in some peculiar cases of delivery and to estimate the possibility of some pathological processes in early adaptation period.

It has been shown that the content of dopamine degradation products decreases in umbilical cord blood serum of full-term newborns delivered by cesarian section and after induced labor. Amniotomy and induced labor with prostin lead to the increase of the content of dopamine precursor which level expresses synthesis of transmitter. The indices of catecholamines during the course of early adaptation period have been analyzed. The elevation of dopamine precursor concentration in umbilical cord blood serum of newborns may be associated with the development of icteritous, haemorrhagic syndromes and the syndrome of intrauterine infection. These features of dopamine metabolism should be taken into account when some therapeutic measures are performed in early adaptation period.

Key words: newborns, full-term, umbilical blood, catecholamines.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009 Гродно, ул. Горького 80, ГрГМУ, кафедра педиатрии №2, Телефон (МТС) 7828093, e-mail: vsheibak@gmail.com, - Шейбак Л.Н.,

Переход ребёнка от внутриутробного существования к самостоятельной жизни и приспособление к условиям новой среды обитания имеют решающее значение для здоровья человека в последующие периоды жизни. В настоящее время наблюдается отчётливое возрастание частоты патологии плода, приводящее к нарушению адаптации в периоде новорождённости. В зависимости от ряда причин у детей в раннем неонатальном периоде могут наблюдаться неадекватно низкая или чрезмерно высокая функциональная активность органов и систем, недостаточно координированные реакции, повышенная истощаемость функций и срывы адаптации в виде нарушения мозгового кровообращения, синдрома дыхательных расстройств, отечного и геморрагического синдромов, гипогликемии и гипокалиемии, конъюгационной желтухи, гормоно- и энергодефицитных состояний. На основе этих патологических процессов возможно развитие энцефалопатии, рецидивирующих заболеваний органов дыхания, морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы, анемии, аллергии и других хронических заболеваний. Выявление начальных проявлений патологических процессов, своевременная их коррекция и профилактика позволяет предотвратить последствия или снизить их интенсивность. Огромное влияние на процессы адаптации оказывает симпато-адреналовая система, состояние которой могут отражать уровни медиаторов и гормонов (дофамин, норадреналин и адреналин в биологических жидкостях). Оптимизация процессов адаптации является одним из важных резервов снижения детской заболеваемости и смертности.

Целью работы явилось изучение показателей катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей при некоторых особенностях родоразрешения и оценка вероятности развития некоторых патологических состояний в раннем неонатальном периоде.

Методы

Было обследовано 143 доношенных новорождённых ребёнка. Антропометрические показатели у них составили: масса тела - $3481,8 \pm 40,1$ г, длина тела – $52,5 \pm 0,2$ см, окружность головы – $35,4 \pm 0,1$ см. Среди обследованных новорожденных родились путем операции кесарева сечения 25 (17,5%) детей. Плановое кесарево сечение было проведено у 17 женщин. Оперативное родоразрешение под эндотрахеальным наркозом было проведено в 92% случаев. Амниотомия как способ родовозбуждения проводилась у 23 (16%) женщин, простин использовался у 20 (14%) женщин, родостимуляция окситоцином у 20 (14%) рожениц.

Группу контроля составили 14 доношенных детей, родившихся естественным путём без дополнительных акушерских мероприятий, ранний

неонатальный период у которых протекал без особенностей. Антропометрические показатели у них составили: масса тела - $3394,3 \pm 51,2$ г, длина тела – $52,1 \pm 0,4$ см, окружность головы – $34,9 \pm 0,2$ см.

Нами изучены особенности течения периода ранней неонатальной адаптации в исследуемой и контрольной группах новорожденных детей и содержание предшественников и метаболитов катехоламинов у них в сыворотке пуповинной крови. При анализе объективного статуса новорожденных детей учитывалось наличие и выраженность пограничных состояний в ранний неонатальный период, проявления фетального инфицирования, желтушного, геморрагического и анемического синдромов, а также наличие дефицита массы тела при рождении.

Синдром внутриутробного (фетального) инфицирования наблюдался у 45 (31,5%) доношенных детей, локальный кожный геморрагический синдром – у 34 (23,8%), желтушный синдром – у 21 (14,7%), анемический синдром у 11 (7,7%). 14 детей родились маловесными к сроку гестации. Средняя масса тела маловесных детей составила $2878,3 \pm 15,7$ г, длина тела - $50,4 \pm 0,3$ см, окружность головы – $34,1 \pm 0,2$ см.

Измерение концентрации тирозина, 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA) проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, приём и обработка данных с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Статистический анализ показателей катехоламинового обмена проведён с применением Т-статистики и критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исходным субстратом для образования катехоламинов является аминокислота тирозин. После её гидроксирования образуется дигидроксифенилаланин (DOPA), который является непосредственным предшественником катехоламинов. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, но обладает относительно невысокой биологической активностью. В дальнейшем из DOPA образуются дофамин. В результате деградации дофамина образуется дигидроксифенилуксусная (DOPAC) и гомованилиновая (HVA) кислоты [1,2].

У новорожденных детей, родившихся оперативным путем, обнаружено более низкое содержание метаболитов дофамина при практически одинаковом, чем в группе контроля, содержании его предшественников. Уровень тирозина в сыворотке пуповинной крови существенно не отличался от показателей в контрольной группе новорождённых детей. Концентрация DOPA в сыворотке пуповинной крови детей, рождённых оперативным путём, составила в среднем $59,8 \pm 7,2$ нмоль/л, что незначительно превышало аналогичный показатель у детей, рождённых естественным путём (табл.1). Одновременно с этим, выявлено значительно более низкое содержание продуктов деградации дофамина – DOPAC ($405,9 \pm 43,2$ против $651,8 \pm 85,7$ нмоль/л в контрольной группе) и HVA ($775,1 \pm 61,3$ против $1346,2 \pm 80,9$ нмоль/л в контрольной группе).

Достоверное снижение количества метаболитов дофамина в случае оперативного родоразрешения, вероятно, обусловлено снижением его синтеза или активности дофаминовой системы, что может усугублять течение раннего адаптационного процесса. Повышение DOPAC и HVA при естественном родоразрешении свидетельствуют об активации нейро-эндокринной системы, что помогает новорождённому ребенку лучше адаптироваться к условиям окружающей среды [3,4].

Характерными клиническими особенностями неонатального периода у младенцев при родоразрешении путем операции кесарева сечения являются большая потеря и позднее восстановление первоначальной массы тела. Физиологическая убыль массы тела легкой степени отмечалась у 64% новорождённых детей, родившихся оперативно, и составила в среднем $179,4 \pm 7,8$ г. У 36% новорожденных данный показатель был равен $282,5 \pm 41,0$ г (более 6%, средней тяжести). В контрольной группе физиологическая убыль массы тела легкой степени отмечалась у 92% детей и составила в среднем $142,1 \pm 11,0$ г. Время отделения пуповинного остатка не различалось в обеих группах. У 44% (11 детей) новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения, наблюдался синдром фетального инфицирования, у 4 - дизадаптационный синдром [5,6].

Нами выявлено аналогичное изменение показателей метаболитов катехоламинов в сыворотке пуповинной крови у новорожденных детей при амниотомии у рожениц. Отмечалось достоверное снижение концентраций DOPAC и HVA в сыворотке пуповинной крови (табл.1). Вероятно, выполненная у матерей амниотомия является фактором напряжения симпатoadrenalовой системы у новорожденных детей. В данной группе детей отмечалась тенденция к повышению содержания предшественника дофамина, DOPA, в сыворотке пуповинной крови.

Таблица 1

Показатели катехоламинового обмена в сыворотке крови у новорождённых детей при некоторых особенностях родоразрешения

	Тирозин, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
Кесарево сечение (n=25)	$59,3 \pm 3,9$	$59,8 \pm 7,2$	$405,9 \pm 43,2^*$	$775,1 \pm 61,3^*$
Амниотомия (n=23)	$59,3 \pm 4,2$	$108,4 \pm 39,9$	$407,4 \pm 38,2^*$	$613,4 \pm 55,3^*$
Родовозбуждение простином (n=20)	$60,9 \pm 3,2$	$318,2 \pm 59,0^*$	$343,2 \pm 34,0^*$	$1192,2 \pm 190,3$
Родостимуляция окситоцином (n=20)	$60,5 \pm 4,9$	$45,1 \pm 5,7$	$356,8 \pm 34,7^*$	$582,7 \pm 68,3^*$
Контроль (n=14)	$60,1 \pm 3,9$	$50,6 \pm 7,5$	$651,8 \pm 85,7$	$1346,2 \pm 80,9$

Примечание: * – достоверность при сравнении с контрольной группой ($p < 0,01-0,001$).

Изолированное использование простина с целью родовозбуждения также способствовало изменению показателей катехоламинового обмена у новорожденных детей. Нами получено достоверное снижение показателей DOPAC на фоне повышенного содержания DOPA. Повышенное выделение гомованилиновой кислоты свидетельствует об активной утилизации катехоламинов. Вероятно, снижение продуктов деградации катехоламинов на фоне высокого уровня их предшественников свидетельствует о недостаточном синтезе катехоламинов у новорождённых детей и, следовательно, высокой вероятности развития у них дизадаптационного синдрома [6].

Коррекция родовой деятельности у рожениц окситоцином также значительно изменяет показатели катехоламинового обмена у новорожденных детей. При практически одинаковом содержании тирозина в сыворотке пуповинной крови новорождённых детей исследуемой и контрольной группы отмечены достоверно более низкие уровни DOPA, DOPAC и HVA, что, вероятно, обусловлено снижением активности ферментов, контролирующих данные превращения, и, соответственно, снижением выброса дофамина. Вероятно, в данном случае имеется менее выраженный «катехоламиновый ответ» и высокая вероятность истощения в дальнейшем адаптационного процесса. По данным литературы известно, что в процессе искусственного усиления сократительной деятельности матки происходит снижение антистрессовой устойчивости плода, подавление его защитно-приспособительных возможностей. Использование окситоцина для усиления родовой деятельности оказывает менее благоприятное воздействие на состояние плода и новорождённого в сравнении с препаратами, содержащими простагландины [7].

При анализе особенностей течения раннего неонатального периода и показателей катехоламинового обмена нами получено увеличение содержания предшественника дофамина и снижение уровней его метаболитов при локальном геморрагическом синдроме (табл.2).

Таблица 2

**Показатели катехоламинового обмена у новорождённых детей
с особенностями течения периода ранней адаптации**

	Тирозин, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
Желтушный синдром(n=21)	58,9±4,2	83,9±4,3*	525,2±41,1	897,3±94,8*
СВУИ(n=45)	60,6±2,6	92,3±4,7*	505,3±53,8	801,3±63,9*
ЛКГС(n=34)	59,9±3,8	76,0±5,4*	379,6±33,4*	743,4±83,4*
Контроль(n=14)	60,1±3,9	50,6±7,5	651,8±85,7	1346,2±80,9

Примечание: * – достоверность при сравнении с контрольной группой (p<0,01-0,001).

По данным литературы, появление большого количества биогенных аминов в тканях может вызвать значительное нарушение местного

кровообращения и повышение проницаемости сосудов [8]. Желтушный синдром также сопровождался увеличением выработки дофамина и снижением образования продуктов его деградации. Так как печень является органом, утилизирующим биогенные амины, при нарушении функции гепатоцитов концентрация в крови данных биологически активных веществ может возрастать [9].

У новорождённых детей с желтушным синдромом 28% детей имели потерю массы тела более 6% (в контроле – 7%). Отделение пуповинного остатка в возрастном аспекте существенно не отличалось в исследуемой и контрольной группах.

Нами получены однонаправленные изменения синтеза и деградации катехоламинов при желтушном синдроме и синдроме фетального инфицирования. У 16 новорождённых детей наблюдалось сочетание данных синдромов (11%). Мы получили достоверное увеличение концентрации DOPA и снижение DOPAC и HVA в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей, инфицированных внутриутробно (амниотическое инфицирование). Внутриутробная инфекция наблюдалась у 8 новорождённых детей. Отмечена тенденция снижения всех показателей катехоламинового обмена у детей с врождённой пневмонией (уровень тирозина составил $55,1 \pm 8,1$ нмоль/мл, DOPA – $37,7 \pm 8,1$ нмоль/л, DOPAC – $414,0 \pm 66,0$ нмоль/л, HVA – $635 \pm 138,6$ нмоль/л).

Концентрация DOPA в сыворотке пуповинной крови маловесных к сроку гестации детей составила в среднем $45,6 \pm 6,8$ нмоль/л (в контроле $50,6 \pm 7,5$ нмоль/л, $p > 0,05$). Некоторое снижение содержания предшественника дофамина, вероятно, обусловлено низкой активностью фермента тирозингидроксилазы в печени маловесных к сроку гестации детей на фоне сниженного содержания исходного субстрата образования катехоламинов – аминокислоты тирозина ($55,6 \pm 5,1$ против $60,1 \pm 3,9$ нмоль/мл, $p > 0,05$). Известно, что активность фенилаланингидроксилазы у новорождённых очень низкая, что ограничивает расщепление фенилаланина и синтез тирозина, делая последний незаменимым для новорождённых [8,9]. Нами получено снижение продуктов деградации дофамина в сыворотке пуповинной крови у новорожденных детей с дефицитом массы тела при рождении – DOPAC ($553,2 \pm 65,3$ против $651,8 \pm 85,7$ нмоль/л, $p > 0,05$) и HVA ($882,0 \pm 72,0$ против $1346,2 \pm 80,9$ нмоль/л, $p < 0,001$). Снижение уровня предшественников и продуктов деградации катехоламинов свидетельствует о нарушении катехоламинового обмена, вплоть до истощения, видимо обусловленного недостаточным синтезом аминов.

Таким образом, проведённые нами исследования позволяют утверждать, что в сыворотке пуповинной крови доношенных новорождённых детей содержание метаболитов дофамина снижено при родоразрешении путем операции кесарева сечения, амниотомии, родостимуляции окситоцином и родовозбуждении простагм. Причем, при амниотомии и родовозбуждении простагм несколько повышено содержание предшественника дофамина, что подтверждает наличие стрессовой ситуации для плода при использовании данных мероприятий в акушерстве. Значительное снижение продуктов

деградации дофамина во всех исследуемых группах предполагает снижение процесса выведения дофамина и ролонгирование стрессовой ситуации для новорожденного ребенка после рождения. Родовозбуждение протинном в акушерстве является наиболее щадящим для новорожденного ребенка в связи с быстрой нормализацией показателей продуктов деградации дофамина.

Повышение уровня DOPA в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей может быть ассоциировано с развитием желтушного, геморрагического и синдрома фетального инфицирования. При желтушном и синдроме фетального инфицирования имеет место однонаправленное изменение катехоламинового обмена. Данные особенности метаболизма дофамина у доношенных новорожденных детей следует учитывать при проведении лечебных мероприятий в раннем неонатальном периоде.

Литература

1. Бережанская, С. Б. Уровень биогенных аминов в крови детей с перинатальным гипоксически-ишемическим и травматическим поражением ЦНС / С. Б. Бережанская, Е. А. Лукьянова // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 23-26.
2. Угрюмов, М. В. Нейроны мозга, частично экспрессирующие моноаминергический фенотип: локализация, развитие и функциональное значение / М. В. Угрюмов // Успехи физиол. наук. – 2007. – № 2. – С. 3-20.
3. Wang, J. X. The influence of mode of delivery on the level of catecholamines in umbilical cord blood of neonates / J. X. Wang, W. Y. Zhang // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89, N 19. – P. 1340-1342.
4. Schulpins, K. H. The effect of the mode of delivery on maternal-neonatal interleukin-6, biogenic amine and their precursor amino acid concentrations / K. H. Shulpins, G. D. Vlachos // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008. – Vol. 46, N 11. – P. 1624-1630.
5. Елиневская, Г.Ф. Заболевания у новорождённых детей / Г.Ф. Елиневская, Б.Л. Елиневский. – Минск: Беларусь, 2004. – 204 с.
6. Меерсон, Ф. З. Физиология адаптационных процессов / Ф. З. Меерсон. – Москва: Наука, 1986. – 653 с.
7. Макаров, И. О. Течение и ведение беременности по триместрам / И. О. Макаров, И. С. Сидорова. – Москва: Миа, 2007. – 304 с.
8. Зайко, Н. Н. Учебник по патологической физиологии / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць. – Киев: Логос, 1996. – 644 с.
9. Атаман, А. В. Патологическая физиология в вопросах и ответах: учебное пособие / А. В. Атаман. – Киев: Вища шк., 2000. – 608 с.